

VU Research Portal

De impact van het onzichtbare leven

Kort, R.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kort, R. (2011). *De impact van het onzichtbare leven*. Vrije Universiteit Amsterdam.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

EMBARGO NOV. 4 2011, 16.00 uur



de impact van het **onzichtbare leven**

Prof. dr. ir. Remco Kort

Faculteit der Aard- en Levenswetenschappen

Vrije Universiteit Amsterdam

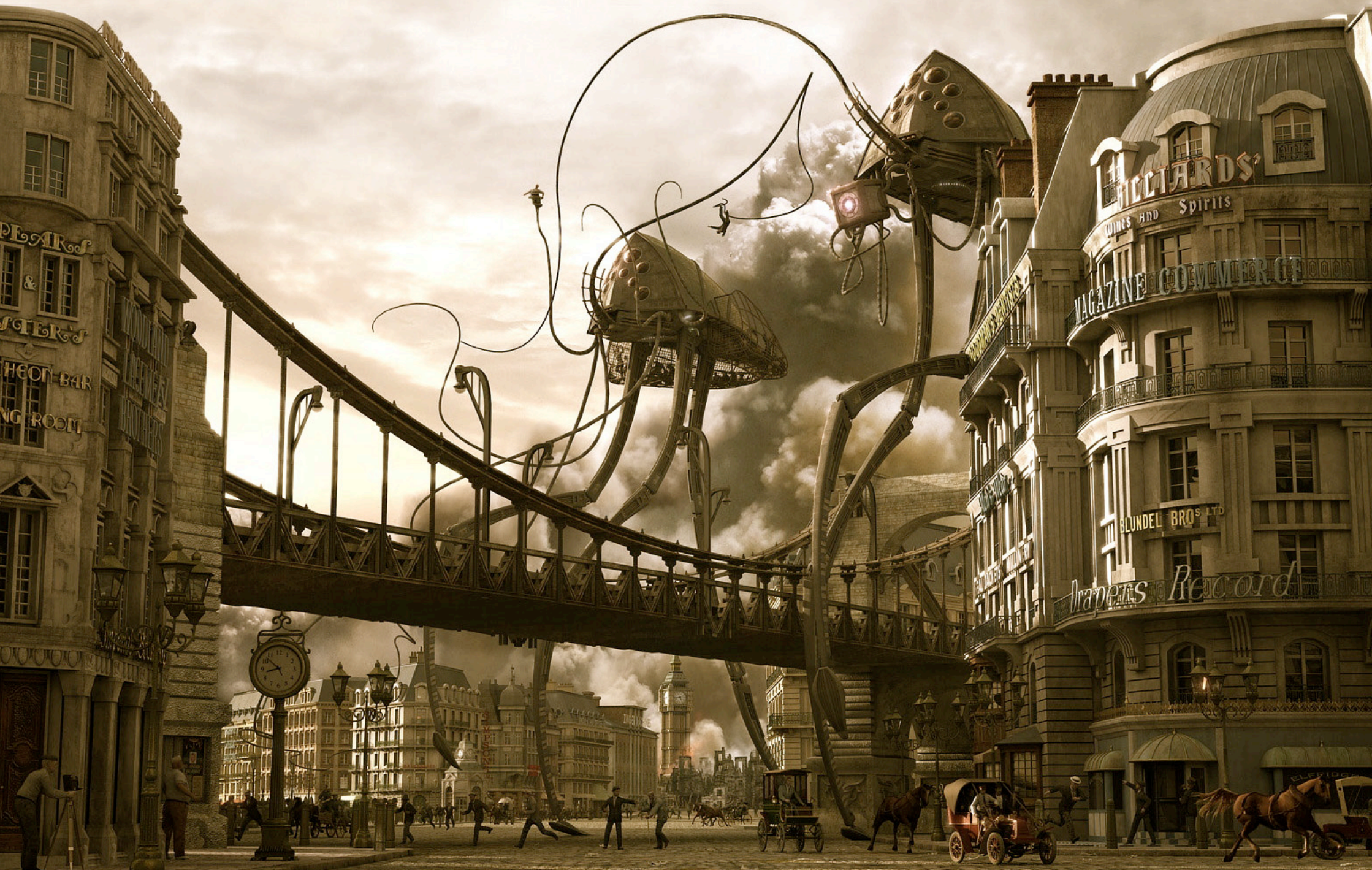
Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar Microbial Genomics vanwege de Stichting Lorentz van Itersonfonds TNO bij de faculteit der Aard- en Levenswetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam op 4 november 2011.

TNO innovation
for life

VU  VRIJE
UNIVERSITEIT
AMSTERDAM

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar Microbial Genomics vanwege de Stichting Lorentz van Itersonfonds TNO bij de faculteit der Aard- en Levenswetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam op 4 november 2011.





In another moment I had scrambled up the earthen rampart and stood upon its crest, and the interior of the redoubt was below me. A mighty space it was, with gigantic machines here and there within it, huge mounds of material and strange shelter places. And scattered about it, some in their overturned war-machines, some in the now rigid handling-machines, and a dozen of them stark and silent and laid in a row, were the Martians – dead! – slain by the putrefactive and disease bacteria against which their systems were unprepared; slain as the red weed was being slain; slain, after all man's devices had failed, by the humblest things that God, in his wisdom, has put upon this earth.

H G Wells
War of the Worlds
(1898)

De impact van het onzichtbare leven

Mijnheer de rector, dames en heren,

Wellicht kent u het beroemde boek van Herbert George Wells, *the War of the Worlds*. Deze Engelse sciencefictionroman verscheen in 1898 en is een van de eerste verhalen over een buitenaardse invasie¹. Toen het verhaal in 1938 in de Verenigde Staten als hoorspel op de radio werd uitgezonden, dachten meer dan een miljoen onthutste luisteraars dat er daadwerkelijk een invasie van Marsbewoners gaande was. Grote paniek brak uit en sommigen meenden zelfs lichtflitsen aan de hemel te zien. Het is een klassiek voorbeeld van massahysterie². Alle paniek bleek natuurlijk ongegrond, zelfs voor hen die dachten dat er werkelijk sprake was van een buitenaardse invasie. De mens overleeft.

Wells vertelt in zijn roman dat er onzichtbare levensvormen onder ons zijn, de bacteriën. Geen schadelijke levensvormen, maar nuttige organismen. Zij zijn de ware helden van het boek die de weerloze mens beschermen tegen de invasie van buitenaardse indringers. De Marsbewoners gaan ten onder. Niet door menselijke strijd, maar door een bacteriële infectie, waar ze geen enkele weerstand tegen blijken te hebben.

Het verhaal van Wells is voor mijn microbiologisch onderzoek interessant om een tweetal redenen. In de eerste plaats is dat de rol van bacteriën als hoeders van onze planeet bij een buitenaardse invasie. Dat is natuurlijk fictie, maar wel met een wetenschappelijke waarheid. Bacteriën beschermen ons wel degelijk tegen ongewenste indringers van buitenaf. Ik kom daar later graag op terug. Een tweede reden is dat er in het boek van Wells (en in de vele latere bewerkingen) een cruciale rol is weggelegd voor bacteriën, terwijl ze nauwelijks aan bod komen. Ze hebben een enorme impact: zij zijn het die onze planeet hebben gered van de ondergang, maar ze zijn onzichtbaar. Dit gegeven is tot op de dag van vandaag actueel. Gedurende ons korte bestaan zijn we

volkomen afhankelijk van het onzichtbare aardse leven, maar we zijn ons nauwelijks bewust van de hoofdrol die de minuscule wezens in ons leven spelen.



Vrienden en vijanden

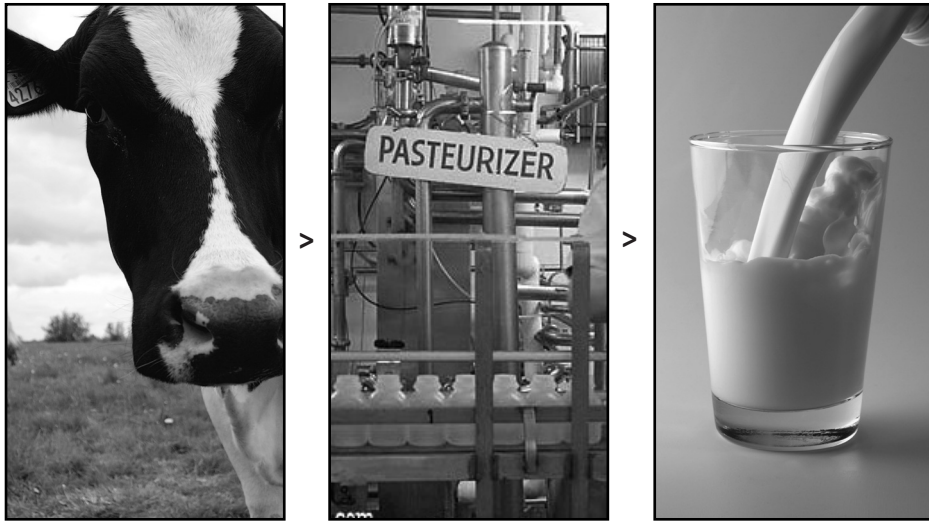
In haar relatie tot de mens heeft de bacterie een Januskop. Bacteriën worden nog altijd voornamelijk in verband gebracht met verontreinigingen, infectieziekten en bederf. En het is waar, er zijn kwaadaardige bacteriën. Een actueel voorbeeld is de beruchte EHEC bacterie, maar ook Salmonella en Listeria zijn veroorzakers van ernstige voedselvergiftigingen. Maar bacteriën hebben ook een ander gezicht. Dat zijn de tegenhangers, zoals bijvoorbeeld bepaalde lactobacillen, bacteriën die ons lichaam beschermen tegen darminfecties³. Ook op heel andere

terreinen kunnen bacteriën beschouwd worden als weldoeners⁴. Ze zuiveren ons afvalwater, produceren een deel van onze voeding en onze medicijnen, hebben deze planeet voorzien van zuurstof en sluiten de cyclus van alle organische verbindingen in de natuur. Ze breken dood organisch materiaal af tot componenten die weer opgenomen kunnen als bouwstenen voor nieuw leven. En vergeet niet, ook wij zelf bestaan voor een groot deel uit bacteriën. Met name in onze darmen komen bacteriën in groten getale voor. Daar vervullen zij onder andere een essentiële rol in de spijsvertering en in de training van ons immuunsysteem. Welbeschouwd zijn deze weldoeners veel talrijker dan de hiervoor genoemde boosdoeners en spelen ze een grotere rol in ons bestaan. Maar toch zijn ze letterlijk en figuurlijk niet zichtbaar. En dat laatste ten onrechte.

Ik hoop u na deze korte inleiding te hebben overtuigd van de belangrijke rol van bacteriën. Nu maak ik de stap naar het wetenschappelijke onderzoek. Daar is het van belang om te bepalen waar de uitdagingen liggen. Hoe onderdrukken we de boosdoeners, de ziekteverwekkers en de bedervers? En hoe stimuleren we bacteriën die juist in ons belang werken? In mijn microbiologisch onderzoek speelt de rol van bacteriën bij het bederf en de productie van voeding een belangrijke rol. Graag zet ik dit onderdeel uiteen van het immense, bacteriële onderzoeksgebied. Hiervoor ga ik even terug naar de Januskop, en begin bij de kwaadaardige kant, bij de ziekteverwekkers en bederfororganismen.

De voedingsketen

Laten we eens met de vraag beginnen waar de bacteriën voorkomen die ziekte en bederf kunnen veroorzaken. Een ingewikkelde vraag, die lastig is te beantwoorden. Bacteriën beschikken namelijk over een enorme diversiteit in hun stofwisseling, waardoor zij feitelijk elke denkbare ecologische niche kunnen bezetten. Bovendien, als gevolg van globalisering en veranderingen in consumptiepatronen zijn wereldwijde voedselstromen op gang gekomen, waardoor ziekteverwekkers



De voedingsketen van koe naar zuivelfabriek tot het glas melk bij de consument.

of bederf-organismen zich tegenwoordig makkelijk kunnen verspreiden⁵. Daar komt nog eens bij dat voedselveiligheid een gedeelde verantwoordelijkheid is van overheden, bedrijven en consumenten. Het vertrouwen komt te voet en gaat te paard. Niets is minder waar als het gaat om voedselveiligheid. Het is dus van groot belang om het risico op de aanwezigheid van ongewenste bacteriën systematisch te beperken. Hiervoor zal men de gehele keten moeten analyseren op kwetsbare schakels. Maatregelen op slechts één kwetsbare plek in de keten zijn lang niet altijd effectief, hoe grondig die ook worden uitgevoerd.

Een vijandige omgeving

Bij het conserveren van voedsel gaat het erom micro-organismen aan een vijandige omgeving bloot te stellen. Met als doel remming van groei, het verkorten van de levensduur of directe celdood. Het risico op bederf door organismen wordt verkleind door barrières te plaatsen⁶.

De bekendste barrières zijn blootstelling aan een zeer hoge of lage temperatuur, een lage zuurgraad, zuurstofloze condities, een lage wateractiviteit en conserveermiddelen. Met deze barrières creëren we een vijandig klimaat, waarin bacteriën geïnactiveerd worden en geen kans krijgen om verder uit te groeien. Bij elke barrière die wordt geplaatst, wordt de kans dat een ongewenste bacterie de eindstreep haalt kleiner.

Nou denkt u wellicht dat deze barrières het best zo hoog mogelijk kunnen worden geplaatst. Daarmee is het probleem opgelost. Zo'n strategie klinkt logisch, maar heeft een keerzijde. Ze gaat over het algemeen gepaard met een verandering van samenstelling van voedsel, waardoor verlies optreedt van smaak, structuur en voedingsstoffen. Daarnaast resulteert dit in hoge proceskosten. De aanpak zal dus anders moeten, en de uitdaging zal u in deze tijden vast bekend in de oren klinken: 'Hoe kunnen wij met minimale middelen een maximaal effect verkrijgen?'

We dienen ons hiervoor een beter begrip te vormen van de reis die bacteriën ondergaan in de zojuist geschetste keten. Daarbij stellen we ons de volgende vragen: Welke ziekteverwekkende of pathogene bacterie doet op welke plek zijn intrede in de voedingsketen? Wat zijn de karakteristieke eigenschappen van deze bacterie? Wat is de gevoeligheid van de bacterie voor genoemde barrières? En wat is de spreiding van die gevoeligheid in de bacteriële populatie?

In mijn leeropdracht heb ik gekozen voor twee benaderingen. Aan de ene kant richt ik me op de ontwikkeling van modelsystemen om daarmee een beter inzicht te verkrijgen in de dynamiek en het gedrag van populaties van bederfbacteriën. Aan de andere kant richt ik me op de ontwikkeling van snelle diagnostiek om deze bacteriën aan te tonen. Daarbij is het van belang om onderscheid te maken tussen methoden die afhankelijk en onafhankelijk zijn van het kweken van bacteriën. Om dit laatste toe te lichten neem ik u even mee terug naar het eind van de negentiende eeuw.

Het kweken van bacteriën

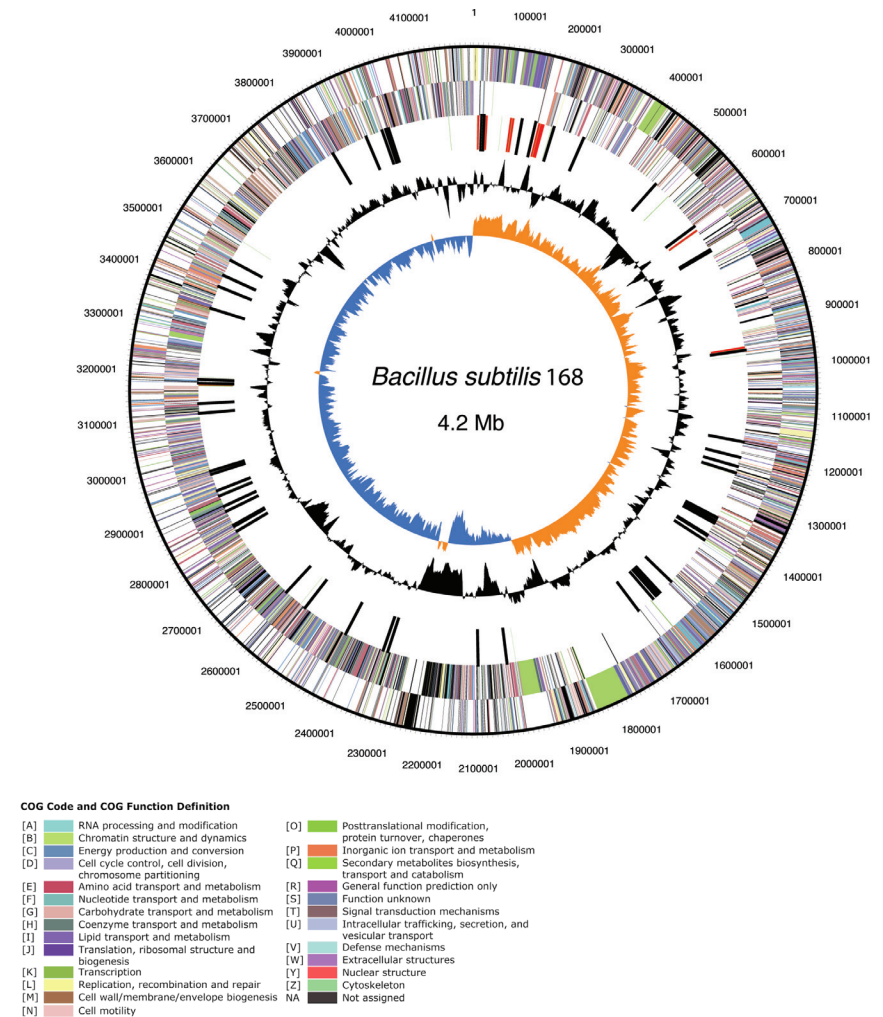
Ons hedendaagse begrip van bacteriën is voor een groot deel afhankelijk van de mate waarin ze zijn te kweken zijn in een laboratorium. Dit werd als eerste gedaan door de pioniers van de bacteriologie, Louis Pasteur en Robert Koch. Zij ontdekten dat het micro-organismen waren die de veroorzakers waren van infectieziekten en bederf (*omne vivum ex vivo*) en ontwikkelden kweekmethodes om te onderzoeken hoe deze infectieziekten het best bestreden konden worden.

Het kweken van bacteriën is geen sinecure. Er is in de literatuur enige consensus over een aandeel van maar liefst 99% onkweekbare bacteriën^{7,8}. Het bestaan van die onkweekbare bacteriën is echter een hardnekkige mythe⁹. Het is wel een feit – ik noemde het al – dat bacteriën zeer veelzijdig zijn in hun stofwisseling, en dat de meerderheid zich niet tot reproductie laat verleiden in de standaard lab-uitrusting van de microbioloog. Schudstoven met kweekmedia in erlenmeyers en petrischalen schieten daarvoor te kort. In andere woorden: hoe belangrijk het kweken van bacteriën ook is, het is goed ook de beperkingen er van in te zien. Omdat het kweekmedium niet precies de condities weergeeft in het milieu of plaats in de keten waaruit de bacterie geïsoleerd is. We krijgen dus nooit exacte informatie over populatiesamenstelling. De kweek zegt ook niets over de fysiologische toestand van de bacteriën op het moment van monsternemen.

Om deze tekortkoming van kweekmethodes te omzeilen maak ik in mijn onderzoek gebruik van methoden, waarbij genoemde populaties en toestanden gekarakteriseerd kunnen worden zonder dat daarbij een kweekstap noodzakelijk is.

Microbial Genomics en voedselveiligheid

Een oplossing om hierboven genoemde informatie boven water te krijgen – de naam van de leerstoel doet het al enigszins vermoeden – biedt de *Microbial Genomics*. Deze tak van wetenschap houdt zich



Circulaire representatie van het genoom van de sporevormende bederfbacterie Bacillus subtilis. Illustratie verkregen met hulp van het Integrated Microbial Genomes System (Joint Genome Institute, Walnut Creek, CA, USA). De binnenste twee circels laten achtereenvolgende de GC afwijking en het GC gehalte zien. De derde circel de RNA genen (tRNA blauw; rRNA oranje; overig RNA zwart; De vierde en de vijfde circel laten de distributie zien van genen op achtereenvolgens de reverse en forward strand (gekleurd per functionele categorie).

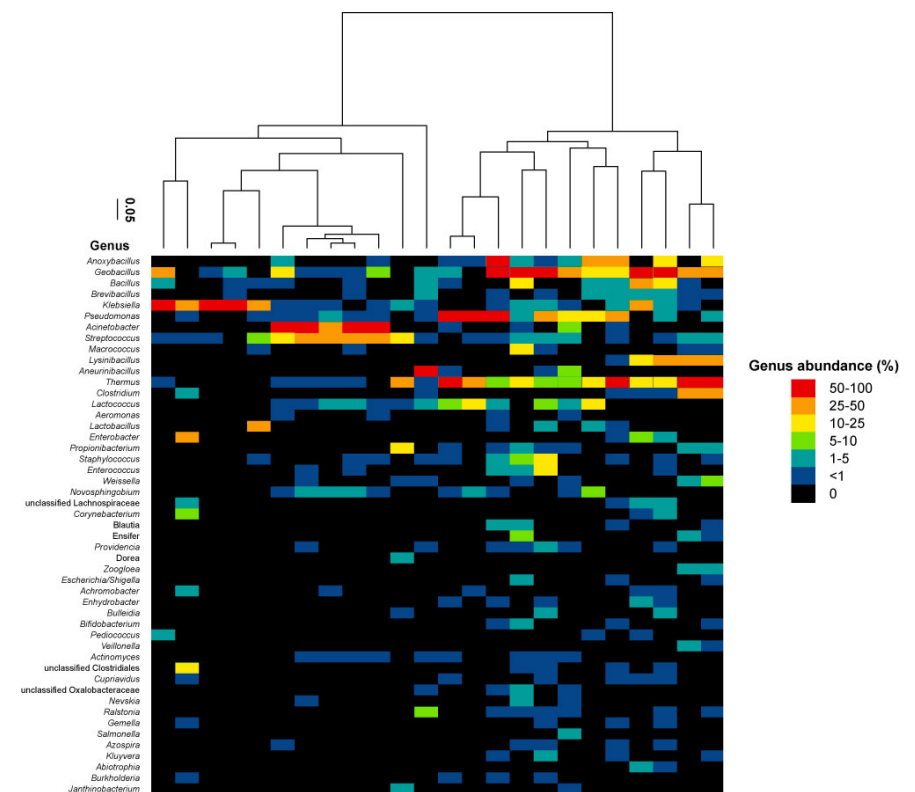
bezig met de informatie die zit opgesloten in het DNA van micro-organismen en de vertaling daarvan in RNA, eiwitten en cellulaire functies. Om een bepaalde compositie van een populatie, of de genetische karakteristieken van bederfbacteriën te leren kennen kan men door identificatie van het aanwezige bacteriële DNA en RNA in de voeding een momentopname verkrijgen onder bepaalde condities, zonder dat daarbij kweken noodzakelijk is.

Voor de samenstelling van de populatie kijken we daarbij naar een specifiek deel van het DNA (het 16S rDNA), dat de identiteit van de bacteriën in een populatie prijsgeeft¹⁰, terwijl we voor de genetische karakteristieken van bederfbacteriën de volledige poel kunnen analyseren van de aanwezige bacteriële genen¹¹ (metagenomics). Na isolatie van specifieke bederf- of pathogene bacteriën, kunnen we deze in detail typeren en analyseren, waarbij we gebruik maken van het volledige genoom met behulp van zogenaamde *microarray* technologie¹² of door analyse van de volledige DNA-sequentie van het genoom¹³. Op deze manier kunnen we bijvoorbeeld nagaan of bepaalde genen die coderen voor ziekteverwekkende factoren of antibioticumresistentie in het isolaat aanwezig zijn. Vervolgens kunnen we de fysiologische toestand van deze isolaten bestuderen, aan de hand van het totaal van mRNA, dat aangeeft welke genen onder bepaalde (stress)condities tot expressie komen¹⁴. Aan de hand van deze expressieprofielen kunnen we inzicht verkrijgen in de overlevingsstrategie van bacteriën onder sterk uiteenlopende condities die zich voordoen in milieu, product en gastheer¹⁵.

Bacteriële populaties

‘Een bacterie komt zelden of nooit alleen’

Nu we weten dat we aan de hand van de aanwezige 16S rDNA moleculen in een bepaald monster een goed inzicht kunnen verkrijgen in de samenstelling van de bacteriële populaties is het de vraag wat we met



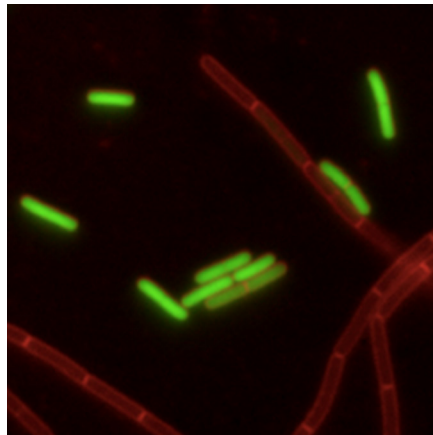
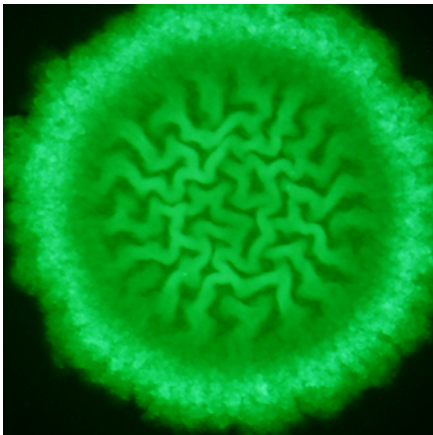
Voorbeeld van een ‘heat map’ van genera (rijen) in bacteriële populaties die voorkomen in geclusterde monsters (kolommen), verkregen met bar-coded amplicon pyrosequencing. Figuur ter beschikking gesteld door Dr. Guus Roeselers.

die informatie gaan doen. Door de onlangs beschikbare pyrosequencing methodologie^{16,17} hebben we nu de mogelijkheid om in een groot aantal monsters populaties te typeren. Vervolgens kunnen we door middel van statistische methodes op zoek gaan naar bacteriële soorten die in deze monsters altijd samen in vergelijkbare hoeveelheden voorkomen. Het belang van deze *co-occurrence* kunnen we testen in een laboratorium, door te bekijken of bepaalde bacteriën (sneller) groeien in elkaars aanwezigheid. In een speciale proefopzet kunnen we cultures van één soort bacteriën in gescheiden compartimenten kweken, terwijl de enzymen en verbindingen die ze produceren wel kunnen worden uitgewisseld. Zo krijgen we te zien dat bacte-

riën die in een consortium samenwerken onder bepaalde condities efficiënter te werk gaan dan in cultures die bestaan uit één soort. Het is een algemeen voorkomend principe in de microbiologie: diversiteit in microbiële populaties, waarbij de verschillende leden voordeel halen door zich te specialiseren in verschillende onderdelen van de afbraakroutes van de organische verbindingen in hun omgeving.

In het geval van microbiële voedselproductie (fermentatie), waaronder de productie van bijvoorbeeld kaas en yoghurt, zijn vele voorbeelden van consortia, waarbij bacteriën samenwerken in de afbraak van organische verbindingen¹⁸. Bij het onderzoek naar voedselbederf richt men zich echter over het algemeen meer op één targetorganisme. Ik wil me voor deze leeropdracht richten op consortia en kijken of we op basis van voornoemde inzichten maatregelen kunnen nemen om bederf van voeding tegen te gaan. Ik wil graag benadrukken dat de bovengeschetste combinatie van genomics-technologie en kweekmethoden zeer effectief kan zijn in bij het verkrijgen van nieuwe inzichten.

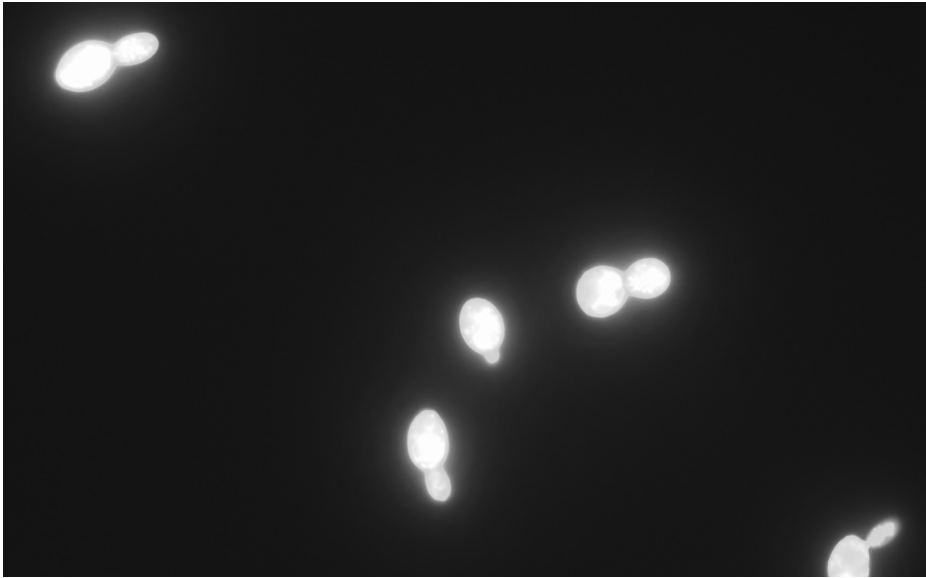
Heterogeniteit in microbiële populaties van Bacillus subtilis. Links: Een bacteriële kolonie met daarin sporevormende bacteriën die het 'Green Fluorescent Protein' tot expressie brengen. Rechts: Ketens van cellen (rood) en zwemmende cellen (groen) in een reincultuur. Foto ter beschikking gesteld door Dr. Leendert Hamoen.



Stressresistentie

Als we verschillende soorten met elkaar gaan vergelijken zullen we altijd diversiteit in fysiologische functies van de bacteriële cel vinden. Maar ook binnen de populatie van één soort zullen we verschillende functies kunnen vinden. Bekende voorbeelden daarvan vinden we in bacteriële biofilms, waarbij bacteriën zich hechten aan een oppervlak en zich kunnen differentiëren in verschillende celtypes. In mijn onderzoek als postdoc aan het bederfororganisme *Bacillus subtilis* heb ik laten zien dat zich onder bepaalde omstandigheden structuren vormen, waarin de bacteriën *sporen* maken, inactieve en zeer resistente vormen van een bacteriële cel, die bestand zijn tegen extreme stress, waaronder zeer hoge temperaturen. De vorming van uiteenlopende celtypes binnen één populatie (dat ook wel bekend staat als *fenotypische heterogeniteit*) is voor de voedselveiligheid van groot belang. Als we in een populatie namelijk bacteriële cellen vinden die een resistent fenotype laten zien, moeten we natuurlijk methoden toepassen die de gehele populatie, inclusief het meest resistente fenotype bestrijden.

Als onderdeel van deze leeropdracht ga ik onderzoeken wat er precies voor nodig is om uitgroei van een bepaalde bacteriële populatie te voorkomen. Wat is de minimale hoeveelheid hittestress die we nog kunnen toepassen? Vervolgens zullen we bestuderen onder welke condities een bacterie nog in staat is om de schade aan de cel (veroorzaakt door de hittestress) te repareren. Op populatie niveau, maar ook op het niveau van enkele cellen – dit om bovengenoemde spreiding in de gevoeligheid onder uiteenlopende celtypes in kaart te brengen. U kunt zich voorstellen dat het repareren van schade energie kost. Door er nu voor te zorgen dat de bacterie zich na de hittebehandeling in een omgeving (lees: een bepaalde samenstelling van een voedingsproduct) bevindt waarin ze de benodigde energie niet kan genereren, zal zij uiteindelijk niet de kans krijgen om te herstellen van de toegediende hittestress. Met hulp van dergelijke combinatie-strategieën proberen we met minimale behandelmethoden een maximaal effect te verkrijgen om uitgroei van bacteriën te voorkomen.



Fluorescentie opname van gistcellen (Saccharomyces cerevisiae) aangetoond met de probe 1-hydroxy-2-naphtoic acid voor snelle detectie van levende cellen met een neutraal intracellulair milieu (Kort et al. (2010) Real-time detection of viable microorganisms by intracellular phototautomerism. BMC Biotechnol. 10:45 .)

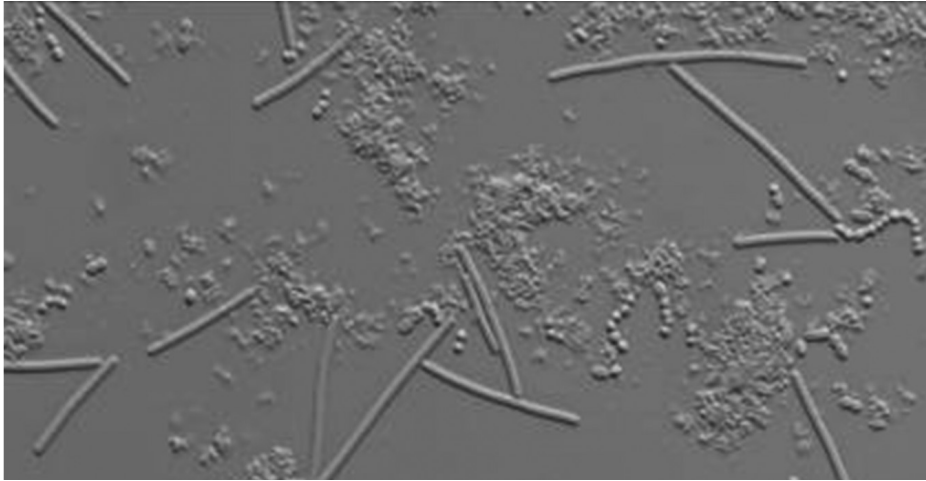
Snelle diagnostiek

In de voedingsindustrie speelt de routinematige analyse van voeding op aanwezigheid van pathogene en bederfbacteriën een belangrijke rol, om zo kwaliteit en veiligheid te garanderen. Maar het (selectief) kweken van bacteriën en het in kaart brengen van fenotypen is een langdurig en bewerkelijk proces. Daarom is men voortdurend op zoek naar alternatieven die het mogelijk maken om bacteriën in een kort tijdsbestek aan te tonen en te karakteriseren. Naast selectieve detectiemethoden die over het algemeen één bepaald pathogeen of bederfbacterie kunnen aantonen, zijn er ook generieke methoden, die gebruik maken van universele eigenschappen van bacteriën. Deze generieke methoden zijn van belang bij zogenaamde *pre-screenings*. De vraag

daarbij is of bacteriën aanwezig zijn en zo ja, in welke mate. De uitslag van deze eenvoudige test rechtvaardigt dan het gebruik van middelen voor verder onderzoek. Wat zijn nu deze universele eigenschappen? Wat zijn de essentiële randvoorwaarden voor het microbiële leven, die we eenvoudig met een test kunnen vaststellen?

Bekende kenmerken waar levende cellen over moeten beschikken, en waarvoor eenvoudige testen zijn ontwikkeld, zijn onder andere een intact membraan, de aanwezigheid van energie (in de vorm van ATP) en enzymatische activiteit²⁰. Helaas kunnen deze methoden niet worden toegepast om de meest resistente vorm van het (microbiële) leven te detecteren, de bacteriële spore. Nu hebben we een nieuwe detectiemethode ontwikkeld – waarbij ik mijn expertise in de fotobiologie²¹, opgedaan opgedaan gedurende mijn promotie-onderzoek bij Prof. Klaas Hellingwerf aan de UvA goed kon gebruiken – die zelfs in staat is om de aanwezigheid van levensvatbare sporen te meten²². Daarbij hanteren we een nieuw criterium dat een levende bacterie beschrijft: ‘Een levende bacterie is een cel die kortstondig in staat is om intracellulair een neutrale pH te handhaven in een extreem zuur milieu’. Dit in tegenstelling tot een dode cel, die instantaan verzuurt in een zuur milieu.

We kunnen nu door toevoeging van een klein organisch molecuul dat efficiënt binnen in de cel terecht komt en dat uitsluitend in een neutraal milieu fluoresceert snel en goedkoop aantonen of er levende bacteriële cellen en sporen aanwezig zijn! De uitdaging voor de komende tijd is nu een eenvoudig meetapparaat te ontwikkelen, waarmee we het aantal levende cellen op basis van bovenstaande meetmethode snel kunnen vaststellen. Een interessant gegeven is dat we met deze methode ook toepassingen aan de andere kant van de Januskop kunnen bedienen, dus voor het vaststellen van de productie en activiteit van *goedaardige* bacteriën. Ook voor kwaliteitscontrole in fermentaties of productie van biomassa kan men aan de hand van deze meetmethode vaststellen hoeveel levende bacteriën men in handen heeft – hiervoor zijn we nu met collega's aan de VU de mogelijkheden aan het onderzoeken.



*Differential Interference Contract (DIC)-microscopische opname van het yoghurt consortium. De foto laat staafvormige bacteriën (*Lactobacillus bulgaricus*) en bolvormige bacteriën in kettingen (*Streptococcus thermophilus*) zien. Foto ter beschikking gesteld door Wim van Egmond.*

De systeembioologie

Een aantal onderzoeksmethodes die ik van plan ben toe te passen op bederfpopulaties, gebruikt men al enige tijd aan de VU in de groep Moleculaire Celfysiologie van Prof. Hans Westerhoff en Prof. Bas Teusink. Het betreft hier wederom goedaardige bacteriën; het consortium van bacteriën *Lactobacillus bulgaricus* en *Streptococcus thermophilus* dat yoghurt produceert. Dit consortium wordt al enige tijd gebruikt als modelsysteem voor de studies aan de VU. In de systeembioologie probeert men bepaalde functionaliteit te verklaren aan de hand van studies over de interactie van componenten in biologische systemen (zoals enzymen en metabolieten in een metabolische route). Door de constructie van een model van het metabolisme op basis van de volledige genoomsequentie kan men vergelijkingen maken tussen het metabolisme van bacteriële soorten²³ en voorspellingen doen van metabole afhankelijkheden in consortia die experimenteel getoetst kunnen

worden. Ik zie het als mijn leeropdracht om deze afhankelijkheden in consortia van bederfpopulaties verder nauwgezet in kaart te brengen en ik zie daarbij uit naar samenwerking met de systeembioologen aan de VU.

Gezonde bacteriën in Afrika

Zoals u nu weet ben ik dus bezig met de ontwikkeling van snelle diagnostiek, waarmee pathogenen en bederforganismen kunnen worden opgespoord en het verkrijgen van inzichten om met milde methoden hun aanwezigheid in voeding tot een minimum te beperken. Daarnaast richt ik me op de introductie van goede bacteriën. Een bekend voorbeeld van goede of gezonde bacteriën in de voeding zijn probiotica. Volgens de definitie van de World Health Organization zijn probiotica micro-organismen die, indien in voldoende mate toegediend, een gezondheidsbevorderend effect hebben op de gastheer. De laatste jaren zijn probiotica een steeds grotere rol gaan spelen bij de preventie en het bestrijden van infecties in het maag-darmkanaal. Deze infecties komen veel vaker voor in ontwikkelingslanden. Dus juist daar kunnen goede bacteriën een groot verschil maken. Inmiddels zijn er legio voorbeelden van wetenschappelijke studies naar het effect van probiotica in ontwikkelingslanden, maar activiteiten zijn er vrijwel nooit op gericht om probiotica blijvend te introduceren. Vandaar dat ik samen met Wilbert Sybesma een stichting heb opgericht, de Yoba for Life foundation²⁴. Met hulp van bedrijven en studenten uit West-Europa willen we mensen in Afrika de middelen en kennis verschaffen hoe ze zelf yoghurt kunnen maken met een hoge concentratie aan probiotica. Het gaat daarbij dus om een introductie van gezondheidsbevorderende bacteriën langs verschillende distributiekanaalen. Dat kunnen kleine lokale yoghurtfabriekjes zijn, maar ook de landman met één melkkoe. Inmiddels is het project al volledig opgestart. Met de hulp van een producent van startercultures in Nederland hebben we nu twee biljoen probiotische bacteriën (twee kilogram) verscheept naar Oeganda, waar twee Nederlandse studenten van de Erasmus Universiteit en een

studente van de Technische Universiteit Zürich met hulp van deze voorraad starterbacteriën werken aan een probiotische yoghurtformulering. Daarnaast leggen ze de lokale bevolking uit hoe ze daar met behulp van deze bacteriën zelfstandig probiotische yoghurt kunnen produceren²⁵.

De microZOO

Zoals ik u vandaag probeer te overtuigen van het belang van het onzichtbare leven, zo ben ik ook al enige jaren betrokken bij een prachtig initiatief om het grote publiek kennis te laten nemen van de wereld der microben: de microZOO. Een permanent onderdeel van Artis waarin de bezoeker zich binnenkort met al zijn zintuigen zal kunnen verwonderen over het alom aanwezige onzichtbare leven. Door mijn uiteenlopende functies bij TNO, het Top Institute Food and Nutrition (twee van de bovengenoemde onderzoekslijnen zijn vanaf september van start gegaan als PhD-studie binnen het thema Food Safety and Preservation), een stichting gericht op de introductie van probiotische yoghurt in Afrika, mijn leerstoel aan de Vrije Universiteit, is het goed om ook een functie te hebben waar al mijn activiteiten samenkomen. En dat is als microbioloog in de dierentuin. Ik was bijzonder verheugd om aan het begin van dit academisch jaar met gastsprekers van TNO en de VU het startschot te geven voor een jaarlijks terugkerend college Microbial Genomics in Artis, waar studenten, leden van Artis en overige geïnteresseerden kennis konden nemen van het microbiële leven.

Het persoonlijke

Ooit beweerde een filosoof: ‘alleen het persoonlijke, het subjectieve telt, de rest is onzin’. Als dienaar van de wetenschap ben ik met zulks natuurlijk volstrekt oneens. Maar ik wil wel graag enkele woorden wijden aan dat ‘persoonlijke’. Want wie of wat heeft mij ertoe bewogen om de keuze te maken die ertoe hebben geleid dat ik nu voor u sta? Als ik voor het gemak het effect van mijn genen even buiten beschouwing laat, waren dat vooral de inspirerende mensen in mijn omgeving,

mijn ‘muzen van de microbiologie’. Ik hoop dat ik die inspiratie ook kan bieden aan anderen in mijn vakgebied. Ik ben ervan overtuigd dat ik werk op een terrein met een enorme potentie. ‘We are only scratching the surface’, is het uitgangspunt. En wat is er nu mooier dan met innovatieve microbiologie anderen te overtuigen, om te laten zien dat we door innovaties in staat zijn effectief richting te geven aan het onzichtbare leven ten dienste van mens én milieu.

De impact van het onzichtbare leven

Ik eindig met het begin. Aan het begin van mijn rede vroeg ik me af hoe we de bacteriën in het verhaal van de *War of the Worlds* de hoofdrol kunnen geven die ze verdienen. Bedenkt u dat er zich twee verhalen simultaan afspelen: de invasie van de Marsbewoners en de invasie van de bacteriën in die Marsbewoners. Dat laatste verhaal is minstens zo spectaculair als het eerste. Sterker nog, door hen delven de Marsbewoners uiteindelijk het onderspit. En daar zit het geheim. Laten we voortdurend de microscopische wereld verbinden met ‘onze’ wereld. Dan pas komt deze wereld pas echt tot leven en zien we de ware impact van het onzichtbare leven. Mijn dank gaat uit naar alle betrokken collega’s bij TNO en de VU, de leden van het microZOO projectteam, het Yoba for Life-team, mijn collega’s binnen het Top Instituut Food en Nutrition, het bestuur van de stichting LIFT, de leden van het curatorium van de leerstoel. In het bijzonder Roy Montijn van TNO en Hans Westerhoff van de VU. Coosje, mijn lieve vrouw, dank voor al het avontuur in mijn leven – zonder jouw toewijding was het niets geworden. Mijn kleine dochtertjes Chloë en Niobe wil ik danken voor hun fantasierijke en onbevangen wereld, waar ik me dagelijks met veel plezier in laat onderdompelen.

Ik heb gezegd,

Remco Kort
Amsterdam, 4 november 2011

Bronnen

- 1 Herbert G Wells (1898) *War of the Worlds*.
- 2 Robert E Bartholomew (1998) The Martian Panic Sixty Years Later: What Have We Learned? *Skeptical Inquirer*. **22**: 6.
- 3 Monachese M, Cunningham-Rundles S, Diaz MA, Guerrant R, Hummelen R, Kemperman R, Kerac M, Kort R, Merenstein D, Panigrahi P, Ramakrishna B, Safdar N, Shane A, Trois L, Reid G. (2011) Probiotics and prebiotics to combat enteric infections and HIV in the developing world: a consensus report. *Gut Microbes* **2**: 198-207.
- 4 John Postgate (2000) *Microbes and Man*. Cambridge University Press, Cambridge UK. Fourth Edition.
- 5 Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) http://www.fao.org/ag/agn/agns/foodsafety_chain_en.asp.
- 6 Lothar Leistner (2000) Basic aspects of food preservation by hurdle technology. *International Journal of Food Microbiology*. **55**: 181–186.
- 7 John Fry (2000) Bacterial Diversity and “Unculturables”. *Microbiology Today* **27**: 188.
- 8 Kimura Nobutaba (2006) Metagenomics: Access to Unculturable Microbes in the Environment. *Microbes Environ* **21**: 201-215.
- 9 Howard Gest (2008). The Modern Myth of “Unculturable” Bacteria. <https://scholarworks.iu.edu/dspace/handle/2022/3149>
- 10 Ercolini D, Ferrocino I, Nasi A, Ndagijimana M, Vernocchi P, La Stora A, Laghi L, Mauriello G, Guerzoni ME, Villani F. (2011) Monitoring of Microbial Metabolites and Bacterial Diversity in Beef stored under Different Packaging Conditions. *Appl Environ Microbiol*. **77**: 7372-81.
- 11 Jung JY, Lee SH, Kim JM, Park MS, Bae JW, Hahn Y, Madsen EL, Jeon CO. (2011) Metagenomic analysis of kimchi, a traditional Korean fermented food. *Appl Environ Microbiol*. **77**: 2264-74.
- 12 Caspers MP, Schuren FH, van Zuijlen AC, Brul S, Montijn RC, Abee T, Kort R. (2011) A mixed-species microarray for identification of food spoilage bacilli. *Food Microbiol*. 2011: 245-51.
- 13 Mols M, de Been M, Zwietering MH, Moezelaar R, Abee T. (2007) Metabolic capacity of *Bacillus cereus* strains ATCC 14579 and ATCC 10987 interlinked with comparative genomics. *Environ Microbiol*. **9**:2933-44.
- 14 Kort R, Keijser BJ, Caspers MP, Schuren FH, Montijn R. (2008) Transcriptional activity around bacterial cell death reveals molecular biomarkers for cell viability. *BMC Genomics*. **9**: 590.

- 15 Toledo-Arana A, et al. (2009). The *Listeria* transcriptional landscape from saprophytism to virulence. *Nature*. **459**:950-6.
- 16 Ronaghi et al (1996). Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Analytical Biochemistry* **242**: 84.
- 17 Margulies M et al (2005). Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. **437**: 376-80.
- 18 Sieuwerts S, de Bok FA, Hugenholtz J, van Hylckama Vlieg JE (2008) Unraveling microbial interactions in food fermentations: from classical to genomics approaches. *Appl Environ Microbiol*. **74**: 4997-5007
- 19 Veening JW, Kuipers OP, Brul S, Hellingwerf KJ, Kort R. (2006) Effects of phosphorelay perturbations on architecture, sporulation, and spore resistance in biofilms of *Bacillus subtilis*. *J Bacteriol*. **188**: 3099-109.
- 20 Nocker A, Caspers M, Esveld-Amanatidou A, van der Vossen J, Schuren F, Montijn R, Kort R. Multiparameter Viability Assay for Stress Profiling Applied to the Food Pathogen *Listeria monocytogenes* F2365 (2011) *Appl Environ Microbiol*. **77**: 6433-40.
- 21 Perman B, Srajer V, Ren Z, Teng T, Pradervand C, Ursby T, Bourgeois D, Schotte F, Wulff M, Kort R, Hellingwerf K, Moffat K. (1998) Energy transduction on the nanosecond time scale: early structural events in a xanthopsin photocycle. *Science*. **279**:1946-50
- 22 Kort R, Nocker A, de Kat Angelino-Bart A, van Veen S, Verheij H, Schuren F, Montijn R. (2010) Real-time detection of viable microorganisms by intracellular phototautomerism. *BMC Biotechnol*. **10**:45.
- 23 Pastink MI, Teusink B, Hols P, Visser S, de Vos WM, Hugenholtz J. (2009) Genome-scale model of *Streptococcus thermophilus* LMG18311 for metabolic comparison of lactic acid bacteria. *Appl Environ Microbiol*. **75**: 3627-33.
- 24 Van Laar, E. Yoghurtbacterien: Goed voor gezondheid en economie in Tanzania. *TNO Magazine* (Februari 2010).
- 25 www.yoba4life.com

Curriculum vitae Remco Kort (Rotterdam, 1970)

1983 – 1989	Stedelijk Gymnasium, Breda
1989 – 1994	Studie Moleculaire Wetenschappen aan de Landbouw Universiteit Wageningen (<i>cum laude</i>)
1994 – 1999	Promotieonderzoek aan het Lab voor Microbiologie, Universiteit van Amsterdam (promotor: Prof K.J. Hellingwerf)
1999 – 2000	Post-doctoraal onderzoeker aan de European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), Grenoble, Frankrijk
2000 – 2001	Post-doctoraal onderzoeker aan het Nara Institute of Science and Technology (NAIST), Nara, Japan
2001 – 2006	Post-doctoraal onderzoeker aan het Lab voor Microbiologie, Universiteit van Amsterdam
2006 – heden	Onderzoeker bij TNO Microbial Genomics, Zeist
2006 – heden	Adviseur voor de microZOO, Artis, Amsterdam
2008 – heden	Onderzoeker / projectleider bij het Top Institute Food and Nutrition, Wageningen
2009 – heden	Voorzitter van de Yoba for Life Foundation, Amsterdam
1 dec. 2010	Benoeming tot Bijzonder Hoogleraar Microbial Genomics aan de Faculteit der Aard en Levenswetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam, vanwege de Stichting Lorentz- van Iterson Fonds TNO